

学位論文題名

A Comparison of $\alpha 1$ -acid Glycoprotein (AAG) Concentration and Disopyramide Binding in Chinese and Japanese中国人と $\alpha 1$ -酸性糖蛋白 (日本人との比較)

学位論文内容の要旨

医薬品の薬理効果や副作用等は、血清中蛋白と結合していない非結合型薬物濃度に依存することから、薬物の血清中蛋白質との結合性を定量的および定性的に解析し、さらに変動の程度や要因をあきらかにすることは、最適な薬物投与計画を設定する上で極めて重要である。さらに最近、薬物の体内動態を考える上で、結合蛋白濃度の個人差、および人種差を考慮する必要があることが認識されるようになってきた。

塩基性薬物であるジソピラミドの非結合型濃度は、血清中アルブミン濃度の変動によって影響される可能性は極めて少なく、これに比べて血清中 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白(AAG)濃度の変動はジソピラミドの非結合型濃度に著しい影響をおよぼすことが報告されてきた。一方、血清中の急性期蛋白質であるAAGの血清中濃度は病態、あるいは年齢、性差、人種などの病的、生理的因子により著く変動すると報告されている。

本研究では健常な中国人14人と日本人16人を対象にして、ジソピラミドを用いてAAG濃度とAAGと薬物との結合性に対して検討を行った。男女一緒に含めた場合AAG濃度、単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量、およびジソピラミドの非結合率にあきらかな有意差は認められなかった(中国人AAG濃度: 0.55 ± 0.11 mg/ml、単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量: 7.3 ± 1.3 μ g/mg、ジソピラミドの非結合率: 0.23 ± 0.05 、日本人AAG濃度: 0.64 ± 0.13 、単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量: 6.5 ± 1.3 、ジソピラミドの非結合率: 0.19 ± 0.07 (Mean \pm SD))。しかし、男女分けて検討した場合はAAG濃度、および単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量には中国人男性と日本人男性の間有意差が認められた(中国人男性AAG濃度: 0.57 ± 0.14 mg/ml、単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量: 7.47 ± 1.78 μ g/mg、日本人男性AAG濃

度: 0.72 ± 0.11 、単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量: 5.84 ± 0.76)。両項目とも $P < 0.05$ 。AAG濃度は中国人男性は日本人男性より低く、単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量は中国人男性は日本人男性より大きかった。ジソピラミドの非結合率には有意差が認められなかったが、以上の結果は中国人と日本人のAAG濃度の差は主に男性同士の差であり、同じ男性同士であっても中国人男性と日本人男性はAAGそのものが質的違うものであることが示唆された。両国男性同士のAAG濃度の有意差の原因に関しては不明である。ただ一つ考えられるのは中国と日本はお互いに隣国であっても、その生活習慣や風俗習慣は違うものである。こういう環境因子の影響と別に日内および季節的生体リズム、他の外部環境、ストレス等によるものではないかということである。こういう環境因子によるものをはっきりするためには、本国に住んでいる中国人のデータが必要であるが、それに関するデータの報告がまだないのも事実である。人種的な差、民族的な差は環境因子以外にもいくつかの未知の因子が寄与している可能性も高い。ひいては、なんらかの遺伝子メカニズムが関わって、根本的(質的)違うものである可能性も残る。中国人男性と日本人男性のAAGそのものが質的違うのは、おそらくAAGの糖鎖を構成している各単糖の量が異なるだろうと考えられるが、今後の検討が必要だと思われる。女性同士の場合はAAG濃度、単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量、およびジソピラミドの非結合率三項目とも有意差は認められなかった。結論としては中国人と日本人のAAG濃度の差は主に男性同士の差であり、AAGの結合性の差は男性要因によるものだと思われる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 北 島 顕
副 査 教 授 宮 崎 勝 巳
副 査 教 授 吉 岡 充 弘

学 位 論 文 題 名

A Comparison of α 1-acid Glycoprotein (AAG) Concentration and Disopyramide Binding in Chinese and Japanese

中国人と α 1-酸性糖蛋白 (日本人との比較)

医薬品の薬理効果や副作用等は、血清中蛋白と結合していない非結合型薬物濃度に依存することから、薬物の血清中蛋白質との結合性を定量的および定性的に解析し、さらに変動の程度や要因をあきらかにすることは、最適な薬物投与計画を設定する上で極めて重要である。さらに最近、薬物の体内動態を考える上で、結合蛋白濃度の個人差、および人種差を考慮する必要があることが認識されるようになってきた。

塩基性薬物であるジソピラミドの非結合型濃度は、血清中アルブミン濃度の変動によって影響される可能性は極めて少なく、これに比べて血清中 α 1-酸性糖蛋白(AAG)濃度の変動はジソピラミドの非結合型濃度に著しい影響をおよぼすことが報告されてきた。一方、血清中の急性期蛋白質であるAAGの血清中濃度は病態、あるいは年齢、性差、人種などの病的、生理的因子により著く変動すると報告されている。

本研究では健常な中国人14人と日本人16人を対象にして、ジソピラミドを用いてAAG濃度とAAGと薬物との結合性に対して検討を行った。男女一緒に含めた場合AAG濃度、単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量、およびジソピラミドの非結合率にあきらかな有意差は認められなかった(中国人AAG濃度: 0.55 ± 0.11 mg/ml、単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量: 7.3 ± 1.3 μ g/mg、ジソピラミドの非結合率: 0.23 ± 0.05 、日本人AAG濃度: 0.64 ± 0.13 、単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量: 6.5 ± 1.3 、ジソピラミドの非結合率: 0.19 ± 0.07 (Mean \pm SD))。しかし、男女分けて検討した場合はAAG濃度、お

よび単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量には中国人男性と日本人男性の間有意差が認められた(中国人男性AAG濃度: 0.57 ± 0.14 mg/ml、単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量: 7.47 ± 1.78 μ g/mg、日本人男性AAG濃度: 0.72 ± 0.11 、単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量: 5.84 ± 0.76)。両項目とも $P < 0.05$ 。AAG濃度は中国人男性は日本人男性より低く、単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量は中国人男性は日本人男性より大きかった。ジソピラミドの非結合率には有意差が認められなかったが、以上の結果は中国人と日本人のAAG濃度の差は主に男性同士の差であり、同じ男性同士であっても中国人男性と日本人男性はAAGそのものが質的違うものであることが示唆された。両国男性同士のAAG濃度の有意差の原因に関しては不明である。ただ一つ考えられるのは中国と日本はお互いに隣国であっても、その生活習慣や風俗習慣は違うものである。こういう環境因子の影響と別に日内および季節的生体リズム、他の外部環境、ストレス等によるものではないかということである。こういう環境因子によるものをはっきりするためには、本国に住んでいる中国人のデータが必要であるが、それに関するデータの報告がまだないのも事実である。人種的な差、民族的な差は環境因子以外にもいくつかの未知の因子が寄与している可能性も高い。ひいては、なんらかの遺伝子メカニズムが関わって、根本的(質的)違うものである可能性も残る。中国人男性と日本人男性のAAGそのものが質的違うのは、おそらくAAGの糖鎖を構成している各単糖の量が異なるだろうと考えられるが、今後の検討が必要だと思われる。女性同士の場合はAAG濃度、単位蛋白あたりに結合するジソピラミド量、およびジソピラミドの非結合率三項目とも有意差は認められなかった。結論としては中国人と日本人のAAG濃度の差は主に男性同士の差であり、AAGの結合性の差は男性要因によるものだと思われる。

審査員一同は、申請者の豊富な学識にあわせて、ここに研究が関連領域研究の進展に与える成果を評価し、申請者が博士(医学)を受けるに十分な資格を有するものと判定した。